

INJÚRIA HEPÁTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO (DILI) EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Mariana Vessoni Iwaki (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Francielli Maria de Souza Silva Comar (Coorientadora), Roberto Kenji Nakamura Cuman (Orientador), e-mail: ra107043@uem.br

Universidade Estadual de Maringá/ Centro Ciências da Saúde/ Maringá, PR

Área e subárea do conhecimento: Ciências da Saúde/ Medicina

Palavras-chave: DILI, farmacologia, pediatria

Resumo:

Lesão hepática induzida por drogas (DILI) é uma injúria hepática que pode ser ocasionada por medicamentos, plantas e xenobióticos. A incidência de DILI em pediatria é desconhecida, pois muitos casos são subclínicos ou subnotificados. Provavelmente, a incidência nesse grupo é menor que a de adultos, pois crianças tomam menos medicamentos e são menos propensas ao abuso de álcool e outros fatores que alteram o metabolismo de drogas. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura especializada para determinar os principais fármacos envolvidos na DILI na pediatria. A busca sistemática na literatura foi realizada por meio da procura de artigos indexados nas bases de dados virtuais: *Cinahl*, *Cochrane*, *Lilacs*, *Medline* e *Pubmed*. Foram encontrados 339 artigos nas bases de dados após protocolo de busca, sendo que 48 deles foram selecionados para leitura na íntegra e, após seleção e elegibilidade seguindo critérios estabelecidos para a pesquisa, a amostra total foi de 13 artigos. A ocorrência de DILI em pediatria é um desafio devido aos parâmetros clínicos, diagnóstico difícil e tratamento inespecífico. A possibilidade de fármacos que causam dano hepático em crianças é elevada e heterogênea. É importante que novos estudos sejam realizados, para garantir a segurança do paciente frente ao diagnóstico clínico, a prevenção e o tratamento de DILI. Além disso, a organização de bancos de dados com informações sobre a ocorrência de eventos adversos hepáticos envolvendo o uso de fármacos em pacientes pediátricos é importante para elaboração de protocolos terapêuticos em pediatria.

Introdução

A lesão hepática induzida por drogas, DILI, do inglês "Drug Induced Liver Injury" é uma injúria hepática ocasionada por medicamentos, plantas e xenobióticos, que levam a alterações funcionais e lesões morfológicas, excluindo outras etiologias. É uma complicação potencial do uso de medicamentos, uma vez que o fígado desempenha papel central no metabolismo da maioria deles. Os dados sobre incidência de DILI na população em geral são limitados e as taxas de incidência

obtidas em pesquisas retrospectivas são, provavelmente, subestimadas em relação à incidência real. Trata-se de uma entidade clínica não incomum e é um importante diagnóstico diferencial em pacientes com início recente de alterações em testes hepáticos, associados à exames de imagem sem alterações hepáticas (BJORNSSON, 2020).

Riscos individuais de DILI são, possivelmente, relacionados com a interação entre propriedades dos fármacos e o hospedeiro, onde as relacionadas ao fármaco incluem dose, lipofilicidade, metabólitos tóxicos, indução de estresse oxidativo, risco mitocondrial e inibição de transportadores hepáticos. Os fatores individuais incluem idade, gênero, genética, estado hormonal e nutricional, gestação, co-medicação e condições subjacentes (CHEN, 2015).

Drogas sabidamente conhecidas por desenvolverem a DILI são: analgésicos, antibióticos, anticonvulsivantes, tuberculostáticos, entre outros (EASL, 2019).

A incidência de DILI na população pediátrica é desconhecida, uma vez que muitos casos são subclínicos ou subnotificados. Provavelmente, a incidência nesse grupo é menor que a de adultos, pois crianças tomam menos medicamentos e são menos propensas ao abuso de álcool e outros fatores que alteram o metabolismo de drogas, como por exemplo o tabaco. Antibióticos e agentes do sistema nervoso central são responsáveis pela maioria das DILI pediátricas no Ocidente, embora ervas estejam se tornando mais comuns (AMIN, 2015).

Considerando que o desfecho da DILI pode ser grave, a detecção precoce e o manejo clínico são essenciais, além do seguimento farmacológico e laboratorial (GONÇALVES, 2021). Assim, são necessários estudos sobre esta temática visando elaborar protocolos clínicos quanto ao uso de medicamentos e, principalmente, quanto a utilização de novas drogas.

Materiais e métodos

A busca na literatura foi realizada pela procura de artigos publicados indexados nas bases de dados: *Cinahl*, *Cochrane*, *Lilacs*, *Medline* e *Pubmed* com objetivo de responder a pergunta: "quais os principais fármacos envolvidos na DILI em pacientes pediátricos". Não houve restrição temporal. Para filtrar os artigos de interesse, foram utilizadas as palavras-chaves "Drug induced liver injury", "Drugs" e "Pediatrics", seguindo o Medical Subject Heading Terms (MeSH) e Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) combinadas entre si por meio do operador booleano "AND": Foram feitas pesquisas com os descritores equivalentes em português e espanhol. Quanto à elegibilidade, incluiu-se artigos que abordassem a pergunta; publicados em português, inglês e espanhol; com resumos disponíveis para leitura e texto completo disponível na íntegra. Foram excluídos da seleção trabalhos que não contemplam a pergunta norteadora; que não apresentam o resumo disponível na base de dado; com texto completo não disponível na íntegra; outros idiomas e tipos específicos de trabalhos, como resumos e anais de congresso, comentários, editoriais, opiniões, notas prévias, relatórios, artigos de revisão narrativa e de revisão crítica.

Resultados e Discussão

Foram identificados 339 artigos nas bases de dados após emprego do protocolo de busca, sendo 28 excluídos por duplicidade e 263 excluídos por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade anteriormente citados. Após a leitura dos títulos e *abstracts*, 48 textos foram selecionados para leitura na íntegra e, após etapas de seleção totalizou-se a amostra de 13 artigos.

Notou-se a relevância de determinados agentes farmacológicos principalmente das classes dos analgésicos e antipiréticos (p.ex., acetaminofeno); antibióticos (p.ex., amoxicilina e clavulanato); anticonvulsivantes (p.ex., ácido valproico, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital); e, agentes tuberculostáticos (p.ex., isoniazida e rifampicina). Os resultados obtidos estão de acordo com dados encontrados na literatura e levam a protocolos estabelecidos quanto à utilização destes fármacos, sendo descritos por induzirem DILI intrínseca e idiossincrática.

O quadro clínico observado nos 392 pacientes pediátricos que atendem à pergunta norteadora do trabalho, incluídos nos artigos selecionados para a pesquisa, inclui sinais e sintomas hepáticos e gastrointestinais, como por ex.: anorexia, diarreia, dor abdominal, hepatoesplenomegalia, icterícia e vômitos. Outros sinais e sintomas incluem astenia, erupção cutânea e prurido e febre. Em relação aos exames de imagem, a ultrassonografia abdominal de um paciente mostrou hepatoesplenomegalia com líquido livre intra-abdominal. A ocorrência e gravidade dos casos diverge quando se compara às drogas envolvidas, sugerindo que cada fármaco apresenta papel determinante no risco de DILI. Além disso, a mesma droga causa lesão hepática apenas em uma parcela dos usuários, indicando que fatores individuais desempenham papel importante na fisiopatologia da doença. Outro dado observado na pesquisa foi a de que as características clínicas da DILI pediátrica são diversas, variando de hepatite assintomática a insuficiência hepática aguda e cronicidade com necessidade de transplante hepático ou óbito.

Os casos clínicos que apresentaram sinais e sintomas autolimitados voltaram ao estado de normalidade entre 4 a 36 semanas do início do quadro, com média de 14 semanas, sem que houvesse insuficiência hepática aguda. Houve relato de pacientes que foram admitidos no Serviço de Saúde local pela presença de vômitos incoercíveis. Considerando a evolução a médio e longo prazo, foi citada a ocorrência de DILI com caráter crônico, bem como a resolução do quadro após a suspensão do fármaco suspeito envolvido, sem que houvesse retorno da DILI após reintrodução gradual dos medicamentos.

O tratamento empregado nos casos de DILI não contou com fármacos específicos, a conduta foi de suporte e interrupção dos fármacos suspeitos, para avaliar o quadro do paciente, evitar ou diminuir danos progressivos. Neste sentido, algumas substâncias podem ser utilizadas em determinados casos, como a N-acetilcisteína, um antídoto na intoxicação por acetaminofeno e a carnitina, nas intoxicações por ácido valproico. Pode-se indicar o uso de corticoides em casos individuais e monitorados em que há doença grave, sem melhoras após retirada o medicamento e na colestase com a presença de hipersensibilidade ou autoimunidade. Em casos graves, como na hepatite fulminante, pode ser necessária a indicação de transplante de fígado.

Apesar das pesquisas disponíveis, ainda há a necessidade de realizar uma investigação mais profunda sobre a DILI na pediatria. A definição de marcadores genéticos e específicos que aumentam o risco de desenvolver uma DILI e a simplificação de métodos de determinação das transaminases seriam questões que necessitam de maior atenção. A morbimortalidade da doença justifica novos estudos acerca da etiopatogenia, fatores de risco e resultados a fim de garantir melhores oportunidades de diagnóstico, prevenção e tratamento. Preditores clínicos e bioquímicos otimizam o tratamento e reduzem as sequelas hepáticas, identificando a DILI em estágios iniciais de internação hospitalar.

Além disso, uma forma de melhorar o conhecimento epidemiológico sobre a DILI em pacientes pediátricos é introduzir um sistema de registro de dados para melhor entendimento da doença. É importante completar bases de dados com informações rigorosas e prospectivas, para permitir a catalogação das reações adversas medicamentosas associadas à hepatotoxicidade fornecendo uma perspectiva real do problema na prática clínica, bem como para criar uma rede ativa de especialistas motivados a detectar e notificar a incidência das doenças hepáticas tóxicas.

O manejo da DILI na prática clínica é difícil, pois o risco de DILI com doses aumentadas de drogas requer consideração, mas deve ser equilibrado com a necessidade de garantir o tratamento ideal de uma doença com risco de vida.

Conclusões

A DILI em pediatria é um desafio, pois apresenta uma vasta clínica, com diagnóstico difícil e tratamento não específico. A possibilidade de fármacos que podem causar DILI em crianças é elevada e heterogênea, podendo causar ou não alterações a depender do indivíduo. É importante que estudos específicos sobre a DILI sejam realizados, para garantir melhores resultados quanto ao diagnóstico, prevenção e tratamento, além da organização de bancos de dados com informações sobre eventos adversos hepáticos envolvendo o uso de fármacos na pediatria.

Agradecimentos

Agradeço à Fundação Araucária, CAPES e à Universidade Estadual de Maringá pelo suporte financeiro.

Referências

AMIN, M. D. Drug-induced liver injury in children. **Curr Opin Pediatr**, v. 27, p. 625-33, 2015.

BJORNSSON, E. S. Epidemiology, Predisposing Factors and Outcomes of Drug Induced Liver Injury. **Clin Liver Dis**, p. 1-10, 2020.

CHEN, M. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factor. **Journal of Hepatology**, v. 63(2), p. 503-514, 2015.

31º Encontro Anual de Iniciação Científica
11º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



10 e 11 de novembro de
2022

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced liver injury. **Journal of hepatology**, v. 70(6), p. 1222-1261, 2019.

GONÇALVES, S. T., Injúria Hepática Induzida por Medicamentos em Pacientes Hospitalizados. **Research Society and Development**, v. 10, n. 16, 2021